

ANO LETIVO 2015/2016
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR

ESTUDO CLINICOPATOLÓGICO DO CARCINOMA DA MAMA EM MULHER
JOVEM (\leq 35 ANOS), NO CHP, 1995-2015

- ARTIGO DE INVESTIGAÇÃO MÉDICA -

Dissertação de candidatura ao grau de mestre em Medicina submetida ao
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, da Universidade do Porto.
Rua de Jorge Viterbo Ferreira, nº 228, 4050-313 Porto, Portugal

Autor: Gustavo Manuel de Oliveira Campos
Categoria: 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina
Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto
Nº de estudante: 201007209
Contacto eletrónico: gustavomocampos@gmail.com

Orientador: António Tomé Costa Pereira
Grau Académico: Licenciado em Medicina (pré-Bolonha). Doutoramento em Ciências Médicas.
Afiliação: Assistente Hospitalar Graduado do Serviço de Ginecologia do Centro Materno
Infantil do Norte – Centro Hospitalar do Porto;
Diretor do Departamento da Mulher e da Medicina Reprodutiva.
Professor Auxiliar Convidado no Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da
Universidade do Porto

PORTO 2016

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS.....	III
RESUMO	IV
ABSTRACT	V
INTRODUÇÃO	1
METODOLOGIA.....	3
RESULTADOS.....	5
DISCUSSÃO	10
CONCLUSÃO	16
REFERÊNCIAS.....	17
AGRADECIMENTOS	22

LISTA DE ABREVIATURAS

CHP – Centro Hospitalar do Porto

CID-9 – Classificação Internacional de Doenças 9ª Revisão

AJCC/UICC – *American Joint Committee on Cancer/Internacional Union Against Cancer*

OMS – Organização Mundial de Saúde

CH – Contraceção Hormonal

IMC – Índice de Massa Corporal

CDI – Carcinoma Ductal Invasor

CLI – Carcinoma Lobular Invasor

RE – Recetores de Estrogénio

RP – Recetores de Progesterona

MRM – Mastectomia Radical Modificada

SNC – Sistema Nervoso Central

FEC - combinação de 5-fluorouracil, epirrubicina e ciclofosfamida

AC – combinação de doxorubicina e ciclofosfamida

SFO – Supressão da função ovárica

ASCO – *American Society of Clinical Oncology*

RORENO – Registo Oncológico Regional do Norte

RESUMO

Introdução: O cancro da mama na mulher jovem é incomum. No entanto, vários estudos têm sugerido que nesta faixa etária as mulheres com cancro da mama apresentam diferente biologia tumoral e pior prognóstico.

Objetivos: Os objetivos deste estudo foram avaliar a experiência quanto ao diagnóstico e tratamento, bem como descrever as características biológicas do carcinoma da mama invasivo na mulher ≤ 35 anos, no Centro Hospitalar do Porto (CHP).

Métodos: Foi feito um estudo observacional e retrospectivo das admissões hospitalares com cancro da mama em mulheres com idades ≤ 35 anos, entre 1995-2015.

Resultados: Um total de 48 mulheres com idade média de 31.77 anos foram estudadas. A apresentação sintomática com nódulo mamário predominou (62.5%). A idade média da menarca foi de 13.02 anos e a taxa de nuliparidade foi de 29.8%. História pessoal de patologia mamária benigna previamente ao diagnóstico foi verificada em 8.3% e história familiar de cancro da mama em 27.7%. Das doentes submetidas a teste genético, apenas uma apresentou mutação BRCA2 (1/21). Relativamente às características histológicas tumorais, a média do tamanho tumoral foi de 2.44 cm com predomínio do carcinoma ductal invasor (89.6%) e grau histológico 2 (64.3%). A metastização locorregional e à distância ocorreu em 51.1% e 27.1%, respetivamente. No estudo imunohistoquímico, os RE foram positivos em 83% e os RP em 76.6% com a sobreexpressão HER2 a ocorrer em 23.3%. Quanto ao tratamento, a cirurgia foi feita em 95.8%, seguida de quimioterapia adjuvante em 85.4% e radioterapia em 93.5%. A taxa de mortalidade foi de 20.8% e a sobrevida aos 5 anos de 87.7%.

Conclusão: O cancro da mama na mulher ≤ 35 anos é incomum. Esta análise corrobora algumas das características clínicas e patológicas descritas nesta população, no entanto, o pior prognóstico e maior mortalidade atribuídos à mulher jovem não foram verificados.

Palavras-chave: cancro, mama, jovem, mulher, pré-menopausa

ABSTRACT

Introduction: Breast cancer in young women is unusual. However, several studies have suggested that at this age, women with breast cancer show different tumor biology and worse prognosis.

Objectives: The aims of this study were to evaluate the experience on the diagnosis and treatment, as well as describe the biological characteristics of breast cancer in women ≤ 35 years old in Centro Hospitalar do Porto (CHP).

Methods: We conducted a retrospective observational study of hospital admissions with breast cancer in women aged ≤ 35 years, between 1995-2015.

Results: A total of 48 women were identified with a mean age of 31.77 years. Symptomatic presentation with breast nodule predominated (62.5%). The average age of menarche was 13.2 years and the nulliparity rate was 29.8%. Personal history of benign breast disease prior to the diagnosis was verified in 8.3% and family history of breast cancer in 27.7%. Of patients undergoing genetic testing, only one showed BRCA2 mutation (1/21). The average tumor size was 2.44 cm. Ductal carcinoma was the most frequent histologic subtype (89.6%) and grade 2 tumors were found in 64.3% of patients. Local and distant metastasis occurred in 51.1% and 27.1%, respectively. The ER were positive in 83% and PR in 76.6% with HER2 overexpression occurring in 23.3%. Regarding treatment, surgery was performed in 95.8%, followed by adjuvant chemotherapy in 85.4% and radiotherapy in 93.5%. The mortality rate was 20.8% and five-year survival rate was 87.7%.

Conclusion: Breast cancer arising in women ≤ 35 years is unusual. This study supports some of the clinical and pathological features disclosed in this population, however, the poorer prognosis and higher mortality attributed to the young woman were not observed.

Key words: cancer, breast, young, women, premenopausal

INTRODUÇÃO

O cancro da mama é o tipo de cancro mais frequente nas mulheres em todo o mundo. (1) O risco aumenta com a idade e, por conseguinte, a incidência também, com a grande maioria das mulheres diagnosticadas após os 40 anos. (2) Apenas 7% das mulheres diagnosticadas com cancro da mama estão na idade reprodutiva. (3) Segundo o Registo Oncológico Nacional, em 2010, dos cerca de 6500 novos casos de cancro da mama, 145 (aproximadamente 2%) ocorreram em mulheres abaixo dos 35 anos. (4) Não obstante esta menor incidência é a principal causa de morte por cancro em mulheres com idades entre os 20 e 39 anos, (4) sendo um grande desafio para os pacientes, familiares e prestadores de cuidados de Saúde.

A incidência global de cancro da mama duplicou entre 1975 e 2000, fenómeno atribuível ao aumento da esperança média de vida e adoção de estilos de vida ocidentalizados com todos os seus fatores de risco. (5) Esta tendência não é vista no cancro da mama de início precoce, já que as taxas têm-se mantido estáveis na maioria dos países nos últimos 20 anos. (5) Ainda que o género e a idade sejam considerados os fatores de risco mais importantes, a maior parte da variação do risco acredita-se ser devido a diferenças de exposição ambiental, (5) sendo também relevantes, sobretudo na mulher jovem, a predisposição genética e exposição a radiação ionizante. (6) Ainda assim, o papel dos fatores de risco clássicos do cancro da mama é menos terminante no cancro da mama de início precoce e pouco se sabe sobre a sua etiologia. (7)

O cancro da mama apresenta extensa heterogeneidade clínica, morfológica e biológica, traduzindo-se na existência de diferentes subtipos moleculares com diferentes perfis de expressão genética, com fatores prognósticos e alvos terapêuticos específicos. (8) A evidência de que a idade é um marcador independente de mau prognóstico permanece limitada. (5, 9) Vários estudos sugerem que as pacientes jovens apresentam pior prognóstico em consequência de uma doença mais avançada na altura do diagnóstico, mas também têm sido sugeridas divergências na biologia tumoral. Em idades jovens o cancro da mama tem um comportamento biológico mais agressivo e tem sido associado a maior dimensão tumoral, menor positividade para os recetores hormonais, maior grau histológico, mais metástases e aumento do risco de recorrência e menor sobrevida. (2, 3, 5, 10-13) Estas diferenças nos fatores de risco de cancro de mama, características do tumor e os resultados clínicos têm sugerido que o cancro da mama na mulher jovem pode ser uma entidade clínica distinta.

A idade é uma variável contínua e os seus pontos de corte em ensaios clínicos são escolhidos arbitrariamente. (6) Desta forma, a definição de *mulher jovem* na terminologia oncológica mamária varia com a maioria dos artigos, sendo atribuída a idades inferiores a 30, 35, 40 ou 45 anos. (2, 3, 10-12) Para efeito desta análise consideramos a idade ≤ 35 anos com

o objetivo de proceder a uma caracterização clínica, tumoral e do tratamento da doença nesta faixa etária no CHP, no período compreendido entre 1995 e 2015.

METODOLOGIA

Foi feita uma pesquisa hospitalar de mulheres com cancro da mama (codificação 174 da CID 9) diagnosticadas e tratadas no Centro Hospitalar do Porto (Hospital Geral de Santo António e Maternidade de Júlio Dinis/Centro Materno Infantil do Norte) no período compreendido entre Janeiro de 1995 e Dezembro de 2015.

Apenas foram admitidas para este estudo mulheres com carcinoma invasor e com idades iguais ou inferiores a 35 anos aquando do diagnóstico. O acesso à informação foi feita mediante consulta dos processos clínicos em papel e eletrónicos das respetivas doentes.

Foram colhidas variáveis referentes à clínica, patologia tumoral e tratamento. As variáveis clínicas recolhidas foram: idade, queixa de apresentação, lateralidade (mama direita, esquerda ou bilateral), idade da menarca, paridade e amamentação, uso de contraceção hormonal, história familiar, história pessoal de patologia mamária benigna ou maligna e presença de mutações genéticas associadas a cancro da mama.

Relativamente às características tumorais e da doença pesquisou-se o subtipo e grau de diferenciação histológica, tamanho, expressividade dos recetores de estrogénio (RE), progesterona (RP), dos marcadores HER2, Ki67, p53, E-caderina, bem como a presença de invasão metastática (locorregional e à distância). Os subtipos histológicos do tumor basearam-se na classificação da OMS. A graduação histológica grau 1 (baixo grau), grau 2 (grau intermédio) e grau 3 (alto grau) foi feita de acordo com as classificações usadas no serviço de Anatomia Patológica do Hospital. A estratificação do tamanho tumoral e envolvimento dos gânglios linfáticos teve em consideração o estadiamento TMN do *American Joint Committee on Cancer/Internacional Union Against Cancer* (AJCC/UICC). Assim, este foi estratificado em pequeno (≤ 2 cm), médio (> 2 cm e ≤ 5 cm) e grande (> 5 cm) de acordo com o tamanho relatado no estudo anatomopatológico pós-cirúrgico ou pela imagiologia (nas mulheres com remissão patológica completa após tratamento neo-adjuvante). O envolvimento dos gânglios linfáticos foi categorizado da seguinte forma: 1-3 gânglios invadidos, 4-9 gânglios invadidos e ≥ 10 gânglios invadidos.

Foram também estudadas as modalidades terapêuticas efetuadas que contemplaram a realização isolada ou combinada de cirurgia (mastectomia total, mastectomia radical MRM ou conservadora), quimioterapia (neoadjuvante e/ou adjuvante), radioterapia, hormonoterapia com ou sem supressão da função ovárica (SFO) (castração cirúrgica ou com agonista GnRH) e tratamento anti-HER2 específico. Por fim, respeitante ao *outcome* das pacientes foi avaliado a mortalidade e sobrevida aos 5 anos.

O tratamento dos dados foi efetuado com recurso ao programa de análise estatística SPSS® (versão 22.0) e o programa *Microsoft Office Excel*® 2011. A análise de sobrevivência foi feita através do método estatístico *Kaplan-Meyer*.

O estudo foi apresentado à Comissão de Ética para a Saúde do CHP, tendo obtido o seu parecer positivo, bem como do Departamento de Ensino, Formação e Investigação e do Conselho de Administração do CHP.

RESULTADOS

CARATERIZAÇÃO DA AMOSTRA

Obteve-se uma amostra total de 55 indivíduos, dos quais 48 com carcinoma invasor. Foram excluídas da análise 7 mulheres (3 com carcinoma ductal *in situ*, 1 com carcinoma lobular *in situ*, 2 com linfoma não Hodgkin e 1 com tumor filóide benigno). Assim, o cancro da mama invasor representou 87.3% dos casos.

Este coorte de pacientes abrangeu cerca de 2.5% de todas as doentes com cancro da mama tratadas nesta instituição durante o mesmo período. O *follow-up* médio foi de aproximadamente 81 meses (variando de 5 a 176 meses). Duas doentes deixaram de ser seguidas nesta instituição. A idade média no momento do diagnóstico de cancro da mama foi de 31,77 anos (variação de 20 a 35 anos) e desvio padrão de 3,315.

APRESENTAÇÃO E DIAGNÓSTICO

A apresentação sintomática ocorreu em 89.6% das mulheres, sendo a mama esquerda a mais afetada (54,2%). A palpação de um nódulo mamário foi o que motivou a procura de cuidados médicos na maioria das doentes (62.5%). A distribuição das restantes queixas é apresentada na tabela 1.

Relativamente aos fatores reprodutivos estudados, a idade média da menarca ($n = 41$) foi de 13.02 anos ± 1.573 (variação de 10 a 18 anos). A maioria das mulheres estiveram grávidas antes do diagnóstico, com 46.8%, 17.0% e 6.4% a apresentaram uma, duas e três gestações de termo, respetivamente. Duas mulheres tiveram o diagnóstico de cancro da mama aquando da amamentação. O historial de gestações foi nulo em 29.8%. O uso de contraceção hormonal (CH) ($n = 28$) ocorreu em 75.9% das doentes estudadas. Na história pessoal ($n = 48$), 8.3% apresentaram patologia mamária benigna (nomeadamente fibroadenomas mamários) previamente ao diagnóstico de cancro da mama. A história familiar de cancro da mama ($n = 47$) foi positiva em 27.7%. A pesquisa de mutações genéticas está descrita em 21 doentes (43.8%) sendo que apenas uma apresentou resultado positivo (mutação BRCA2).

Tabela 1 – Características clínicas	n (%)
Queixa de apresentação (n= 48)	
Nódulo	30 (62.5)
Mastalgia	4 (8.3)
Escorrência mamilar	2 (4.2)
Retração mamilar	1 (2.1)
Retração cutânea	1 (2.1)
Associação de sintomas	5 (10.4)
Imagiologia	5 (10.4)
História gestacional (n = 47)	
Gravidez antes do diagnóstico de cancro	33 (70.2)
Sem história gravidez	14 (29.8)
História familiar (n = 47)	
Sem história familiar	34 (72.3)
Com história familiar	13 (27.7)

PATOLOGIA TUMORAL

A média do diâmetro tumoral foi de 2.44 cm (máximo de 9.5 cm e mínimo de 0.4 cm), sendo o tamanho ≤ 2 cm o mais frequente (tabela 2). O subtipo histológico mais frequente foi o carcinoma ductal invasor (89.6%). Os recetores de estrogénio e progesterona (n = 47) foram positivos em 83% e 76.6%, respetivamente, com a sobreexpressão do HER2 (n = 43) a ocorrer em 23.3% das mulheres estudadas (figura 1).

Tabela 2 – Características patológicas tumorais	n (%)
Subtipo histológico (n= 48)	
Carcinoma ductal invasor (CDI)	43 (89.6)
Carcinoma lobular invasor (CLI)	3 (6.3)
Carcinoma Misto (CDI+ CLI)	1 (2.1)
Carcinoma Micropapilar Invasor	1 (2.1)
Grau histológico (n= 42)	
Grau 1	6 (14.3)
Grau 2	27 (64.3)
Grau 3	9 (21.4)
Tamanho tumoral (n= 44)	
≤ 2 cm	23 (52.3)
> 2 cm e ≤ 5 cm	19 (43.2)
> 5 cm	2 (4.5)
Envolvimento dos gânglios linfáticos axilares (n= 47)	
Sem metástases	23 (48.9)
Com metástases	24 (51.1)
1-3 gânglios	15 (31.9)
4-9 gânglios	7 (14.9)
≥ 10 gânglios	2 (4.3)
Metástases à distância (n= 48)	
Ausente	35 (72.9)
Presente	13 (27.1)

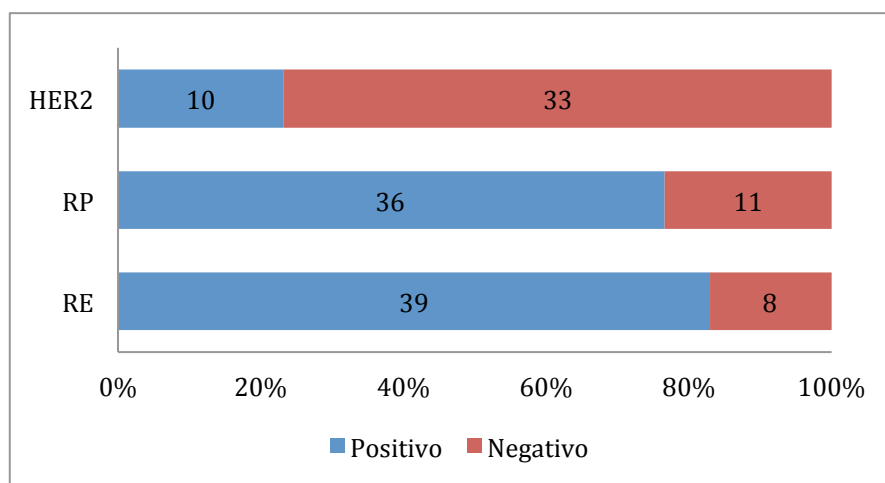


Figura 1: Caraterísticas imunohistoquímicas tumorais.

RE (Recetores de Estrogênio) RP (Recetores de Progesterona)

Relativamente à graduação histológica o grau 2 foi o mais frequente (64.3%) seguido do grau 3 (21.4%) e grau 1 (14.3%). Mais de metade (51.1%) tinham doença locorregional avançada com isolamento de 1-3 gânglios metastizados em 31.9% (tabela 2). As metástases à distância ocorreram em 27.1% das doentes (tabela 2) tendo sido mais frequentes as metástases para o SNC (14.6%) (Figura 2).

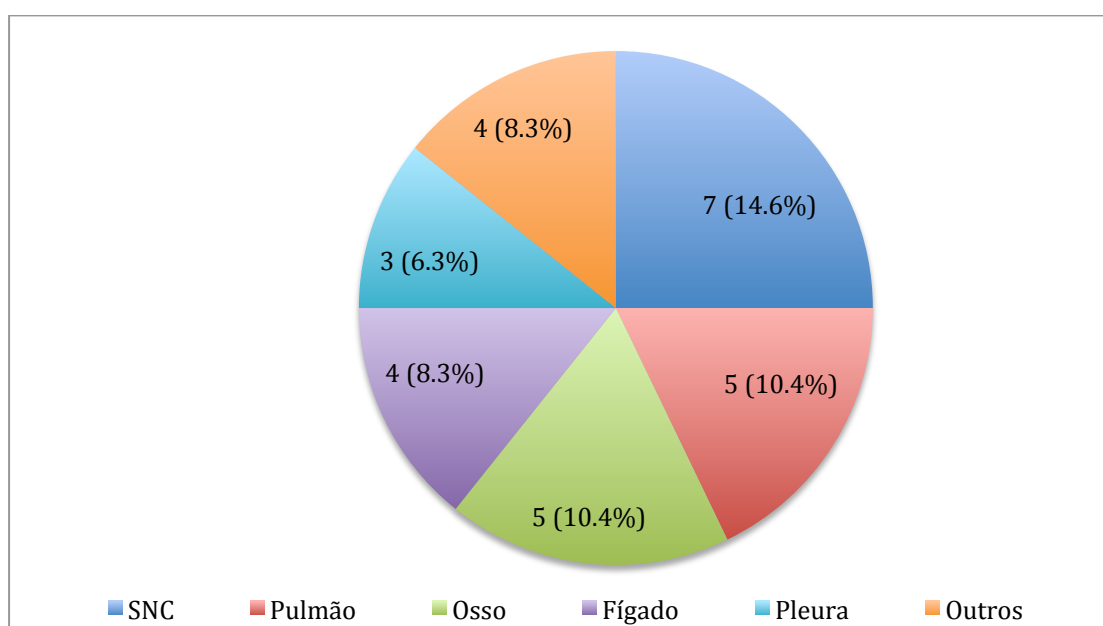


Figura 2: Distribuição das metástases.

Outros inclui: órbita (1 caso), baço (1 caso), cutânea (1 caso), gânglios linfáticos não regionais (1 caso)

TRATAMENTO E FOLLOW-UP

No que respeita aos regimes terapêuticos efetuados (tabela 3), a quimioterapia neoadjuvante foi realizada em 27.1% das mulheres e 95.8% foram submetidas a tratamento cirúrgico. A cirurgia conservadora foi a modalidade mais praticada (43.8%), seguida da mastectomia radical modificada (41.7%). Duas doentes não foram submetidas a cirurgia. Quimioterapia adjuvante e radioterapia foram prescritas em 85.4% e 93.8%, respetivamente. Os regimes quimioterápicos ($n = 40$) mais usados foram à base de antraciclinas (70%), seguido de antraciclinas com taxano (27.5%) tendo uma mulher recebido taxano com carboplatina. Os esquemas que prevaleceram foram o FEC (86.5%), e AC (10.8%). Uma doente recebeu ambos os esquemas.

O tratamento anti-HER2 foi realizado em 5 mulheres. A hormonoterapia foi feita em 83.3%. Foi usado um modulador seletivo dos recetores de estrogéneo (tamoxifeno) em 68.8% e em 6.3% um inibidor da aromatase (IA). Quatro mulheres alteraram o regime com tamoxifeno para IA, devido a efeitos colaterais. A supressão da função ovárica foi feita em 50% (25% através de ooforectomia cirúrgica e 25% com agonistas GnRH).

Tabela 3 – Regimes terapêuticos efetuados	n (%)
Quimioterapia neoadjuvante (n= 48)	
Sim	13 (27.1)
Não	35 (72.9)
Tratamento cirúrgico (n= 48)	
Mastectomia simples	5 (10.4)
MRM	20 (41.7)
Cirurgia conservadora	21 (43.8)
Sem cirurgia	2 (4.2)
Quimioterapia adjuvante (n= 48)	
Sim	41 (85.4)
Não	7 (14.6)
Radioterapia (n= 48)	
Sim	45 (93.8)
Não	3 (6.3)
Hormonoterapia (n=48)	
Sim	40 (83.3)
Não	8 (16.7)

Dez doentes (20,8%) morreram devido ao cancro da mama. A sobrevida global aos 5 anos foi de aproximadamente 87.7%. Uma mulher tratada com cirurgia conservadora apresentou recidiva da doença e uma doente apresentou cancro contralateral. A figura 3 mostra a curva de sobrevivência das doentes ao longo do tempo em estudo.

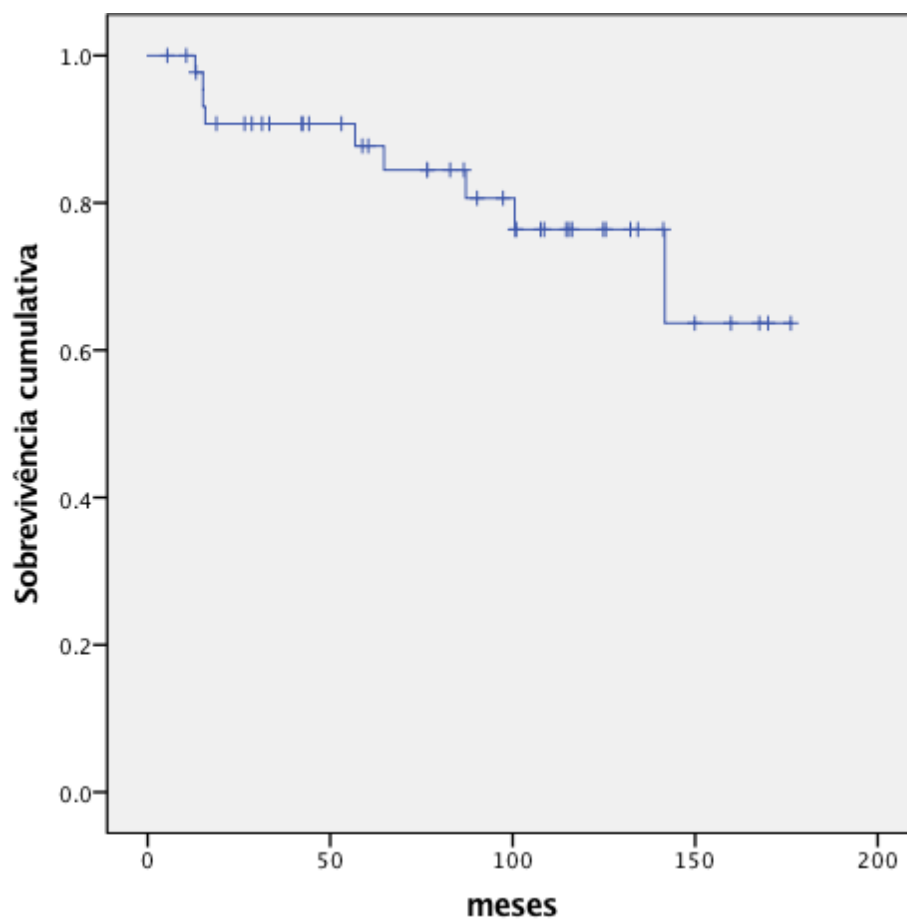


Figura 3: Curva de sobrevivência global.

DISCUSSÃO

Este estudo foi realizado em mulheres com cancro da mama diagnosticado entre 1995 e 2015. Devido a este longo período abrangido algumas informações de interesse não puderam ser recolhidas. Para além disso, não foi possível aceder aos processos clínicos de duas doentes, cuja informação clínica também não constava no processo clínico eletrónico e que por esse motivo não foram consideradas na análise.

A idade média nesta análise de 48 mulheres com cancro da mama tratadas no CHP no período entre 1995-2015 foi de 31.77 anos. Um dos aspetos que permanece controverso é perceber se a idade, por si só, é um marcador independente de prognóstico. Muitos estudos têm refutado esta hipótese, propondo que o efeito da idade jovem é meramente um reflexo da sobre-representação de outros fatores prognósticos conhecidos. (5, 14) Vários estudos publicados depois de 1995 relatam que o impacto desfavorável da idade jovem na sobrevivência do cancro da mama está presente apenas em pacientes que não receberam quimioterapia e que entre as mulheres tratadas com quimioterapia, a idade jovem não é um fator de risco prognóstico independente. (15)

A ocorrência de cancro da mama de início precoce não parece estar diretamente relacionada com a ocidentalização ou determinado estilo de vida. (5) Acresce que determinadas condições não têm o mesmo efeito em pacientes jovens e mais velhas. Por exemplo, a obesidade aumenta o risco de cancro da mama em mulheres na pós-menopausa, contrastando com o seu efeito aparentemente protetor em mulheres pré-menopáusicas, por razões ainda desconhecidas. (16) Existe evidência convincente do papel da idade da menarca e da primeira gravidez a termo no risco de cancro da mama. Uma menor idade da menarca está associada com um início mais precoce de ciclos ovulatórios e, consequentemente, com uma exposição mais prolongada a estrogénios, o que aumenta a proliferação celular. (17) Por outro lado, quanto mais precocemente ocorrer a primeira gravidez a termo, mais cedo as células sofrem diferenciação, diminuindo assim o risco de transformação de células mamárias e/ou proliferação. (17) Estes efeitos parecem apresentar magnitudes diferentes em mulheres em estadios de desenvolvimento diferentes. Uma revisão de 25 artigos mostrou um efeito mais pronunciado da idade da menarca precoce e da idade da primeira gravidez a termo tardia no cancro da mama de início precoce (antes da menopausa). (17) A idade média da menarca foi de 13.02 ± 1.573 anos, um valor mais alto ao verificado em raparigas portuguesas nascidas entre 1970-80 (12,3 anos). (18) Duas mulheres foram diagnosticadas aquando da amamentação. A amamentação desempenha um papel protetor quer em mulheres na pré-menopausa quer na pós-menopausa. (5) Não obstante, existem estudos a mostrarem um aumento do risco a curto prazo imediatamente após o parto. (19) Relativamente aos outros fatores reprodutivos estudados verificou-se uma taxa de nuliparidade de 29.8% e uso de CH

em 75.9% das doentes. Estas frequências são semelhantes às encontradas num estudo multicêntrico do Reino Unido em mulheres 18-40 anos (estudo POSH) (9) em que as taxas de nuliparidade e de uso de CO foram de 28.2% e 87.9%, respetivamente. Por não estarem claramente expostos nos processos clínicos, a idade aquando da primeira gestação de termo bem como o tempo de amamentação, o tempo de exposição aos CO e o IMC não foram avaliados.

A história familiar associa-se a um aumento do risco independentemente da idade (19) tendo ocorrido em 27.7% das mulheres estudadas, um valor aproximado dos 20.3% verificados noutro estudo na mesma faixa etária. (20) A ocorrência de uma predisposição genética para o cancro da mama caracteriza-se por idade precoce de início da doença, no entanto, mesmo em idades muito jovens a maioria dos indivíduos não tem uma mutação identificável. (9, 21) Existe ainda alguma discussão em definir se o aconselhamento genético deve apenas basear-se na existência de história familiar. Alguns especialistas defendem que o aconselhamento e teste genético são prudentes em todas as pacientes jovens, reconhecendo que 10-15% de pacientes não selecionadas diagnosticadas abaixo dos 35 anos apresenta uma mutação BRCA1 ou BRCA2. (11) Dos dados recolhidos, a pesquisa de mutações genéticas está descrita em 21 mulheres (43.8%), com apenas uma doente a apresentar mutação conhecida (gene BRCA2).

Em Portugal o rastreio do cancro da mama está implementado desde 1986 e inclui mulheres com idades superiores a 50 anos. (22) As mulheres mais jovens são mais propensas a apresentarem-se sintomaticamente e com doença mais avançada, em virtude da sua não inclusão generalizada em programas de rastreio, a menos que tenham risco elevado. (2, 11) Essa tendência foi corroborada neste estudo com 89.6% a apresentarem-se sintomaticamente, nomeadamente o nódulo mamário (62.5%), cujo predomínio também ocorreu noutros estudos. (9, 12, 13) O envolvimento neoplásico dos gânglios linfáticos locorregionais (51.1%) é aproximado do que tem sido sugerido para faixas etárias semelhantes, (9, 12) ainda que outros refiram taxas mais elevadas (77.4%). (20)

A metastização à distância ocorreu em 27.1%, um valor inferior ao encontrado noutra análise (55.3%). (20) R. de Deus Moura et al. ao estudarem mulheres abaixo dos 25 anos constataram uma taxa de metastização à distância em 48.8%. (3) Concordantemente, mostraram também que o osso, SNC, fígado e pulmão foram os órgãos mais afetados. (3) Ainda que a maioria dos estudos defenda que, à semelhança do verificado locorregionalmente, a invasão à distância seja maior em idades menores, no estudo POSH a metastização sistémica ocorreu apenas em 2.5%. (9) A progressão metastática no cancro da mama é atribuída quer a fatores tumorais quer do hospedeiro. Doentes com tumores de maior dimensão, grau histológico e positividade dos gânglios linfáticos têm maior risco de desenvolver metástases. (23) Paradoxalmente, foi sugerido que alterações na matriz

extracelular bem como a deterioração do sistema imunológico que ocorre com o envelhecimento pode ser protetora, ao privar o processo metastático de componentes celulares importantes. (24) Ainda que se apresentem com doença mais avançada aquando do diagnóstico, as taxas de incidência e de risco cumulativo em mulheres com menos de 40 anos geralmente permanecem baixas, não se justificando o rastreio em mulheres de baixo risco. (25) Acresce a menor eficácia das técnicas imagiológicas nesta faixa etária, em consequência da maior densidade mamária. (5, 11) Por conseguinte, o diagnóstico requer um alto índice de suspeição clínica. (12) Novas técnicas imagiológicas, tais como a tomossíntese, mamografia espectral de contraste e também imagiologia nuclear mamária têm sido propostas para facilitar o diagnóstico em doentes jovens. (7)

No entanto, o pior prognóstico a que as mulheres jovens estão sujeitas não parece ser explicado apenas pelo atraso no diagnóstico, sendo também sugeridas diferenças na própria biologia tumoral. No que concerne às características tumorais, várias publicações relatam maior tamanho tumoral, menor diferenciação histológica, e menor positividade dos recetores hormonais em pacientes jovens. No estudo POSH (9) a média do tamanho tumoral foi de 2.2 cm e a maioria apresentou histologia ductal (85.6%) e grau 3 (58.9%) com RE positivos em 66.3% e sobreexpressão HER2 em 25.7%. Na nossa análise, a média do tamanho tumoral (2.44 cm) e subtipo histológico predominante (carcinoma ductal invasor em 89,6%) é semelhante aos apresentados no estudo POSH. Apesar da diferente distribuição verificada noutros coortes (3, 9) a maioria (52.3%) apresentou tumores ≤ 2 cm. Outros estudos relatam médias de tamanho tumoral mais elevadas com 3.4 cm (13) e 4.9 cm, (20) bem como maior grau histológico comparativamente ao verificado na nossa análise (grau 2 em 64.3%). Usando o grau histológico combinado de Nottingham, uma percentagem substancial do cancro da mama (30% a 60%) é classificada como grau histológico 2, o que não é informativo para a tomada de decisão clínica dado o risco intermédio de recorrência. (26) A sobreexpressão HER2 ocorreu em 23.3% e RE foram expressos em 83% dos casos. No entanto, a positividade dos RE tem sido observada em frequências mais baixas em mulheres jovens quando comparadas com mulheres mais velhas (63% em ≤ 35 anos; 61% em 36-45 anos; 68% em 46-55 anos; 75% em 55-65 anos). (27) Infelizmente, não podemos obter todos os dados pretendidos, nomeadamente alguns marcadores tumorais (Ki67, E-caderina, p53). Por escassez de informação relativamente a estes marcadores, excluíram-se os mesmos da análise.

O tratamento na mulher jovem é fundamentado na evidência existente para mulheres mais velhas, dada a sua sub-representação na maioria dos estudos. (7) Ainda assim, o tratamento em mulheres jovens não é substancialmente diferente do tratamento de outras faixas etárias, porque as recomendações para terapêuticas locorregionais e sistémicas baseiam-se principalmente no estadio e biologia do tumor. (7, 11) Por consequência, a idade deve ser tida em consideração juntamente com outros fatores e não deve ser o fator

determinante para sonegação ou recomendação de um tratamento específico. (6) A gestão destas mulheres deve enfatizar e abordar diferentes questões específicas à sua idade e situação de vida: fertilidade e questões relacionadas com a gravidez são distintivas deste grupo etário, pelo que devem ser discutidas e fornecidas orientações sobre técnicas de preservação, antes do início do tratamento. (7, 11) Ainda que reconhecida a sua importância nesta faixa etária, estas questões não foram abordadas.

Esta população enfrenta não só a ameaça de uma doença potencialmente fatal, mas de um tratamento multimodal agressivo (com cirurgia, radiação, quimioterapia, terapêuticas biológicas e endócrinas) com efeitos colaterais significativos. (11) Tal como noutros estudos (3, 9, 28), a maioria das mulheres (85.4%) recebeu quimioterapia adjuvante em adição a tratamentos locais (cirurgia em 95.8% e radioterapia em 93.5%) sugerindo uma grande *compliance* às recomendações de St. Gallen 1998 (29) que apontou a idade ≤ 35 anos como um fator de muito mau prognóstico, preconizando o uso de quimioterapia adjuvante, independentemente de outras características tumorais.

A realização de técnicas cirúrgicas conservadoras na mulher jovem é ainda controversa. (3) A cirurgia conservadora, seguida de radioterapia parece ter igual benefício de sobrevivência a longo prazo ao verificado com a MRM, em mulheres com cancros estadios I e II, independentemente da idade. (3, 11) Quando as técnicas cirúrgicas são ótimas e as margens livres, a idade jovem no momento do diagnóstico não é necessariamente contraindicação para cirurgia conservadora. (30) Todavia, idade jovem é um fator de risco independente para aumento da recorrência local, em mulheres ≤ 35 anos submetidas a técnicas conservadoras com maior risco. (31) Conquanto esse risco possa existir, ele é aceitável e a cirurgia conservadora é preconizada como a primeira linha de tratamento, sempre que adequado. (11) Na conferência St Gallen 2015 (32) confirmou-se a conservação da mama como padrão pretendido, inclusivamente em casos de doença multifocal ou multicêntrica, desde que sejam obtidas margens alargadas e seja efetuada radioterapia em toda a mama. Para além disso, não há evidência de um aumento da taxa de falsos negativos ou um resultado pior em pacientes jovens submetidas a biópsia de gânglio sentinela, pelo que a indicação para pesquisa de gânglio sentinela e tratamento cirúrgico deve ser semelhante ao que é feito com pacientes mais velhas. (11) Ainda que o tratamento conservador tenha sido a modalidade mais praticada (43.8%), logo seguido da MRM (41.7%) apenas uma mulher, das tratadas com cirurgia conservadora (1/21), teve recidiva. No entanto, a reduzida amostra obtida limita conclusões mais esclarecedoras.

Dado o acentuado aumento do risco de desenvolverem cancro contralateral, sobretudo quando portadoras de mutações suscetíveis, muitas mulheres são submetidas a mastectomia bilateral profilática. Um estudo ainda em curso, investiga o papel da irradiação contralateral profilática após a terapia de conservação da mama como uma opção potencial de prevenção

em pacientes de alto risco evitando-se, assim, mastectomia bilateral. (7) Mas, os efeitos colaterais a longo prazo da radioterapia são particularmente relevantes em mulheres jovens com o seu potencial de sobrevivência a longo prazo. Técnicas modernas e elevados padrões de qualidade são exigidas a fim de minimizar os riscos/maximizar os benefícios. Esquemas hipofracionados e mais curtos com doses mais elevadas em cada irradiação foram avaliados em vários estudos, mas as evidências atuais ainda não sustentam o seu uso em mulheres jovens, tal como a irradiação parcial da mama. (11)

Uma recente metanálise (33) confirma que o benefício relativo da quimioterapia envolvendo esquemas baseados em taxanos ou baseados em antraciclinas é semelhante em todos os subgrupos independentemente da idade. O uso de antraciclinas resulta num ganho de sobrevida em relação à ciclofosfamida, metotrexato e 5-fluorouracil (CMF). A adição de um taxano ao tratamento com antraciclinas melhora os *outcomes* em termos de recidivas e sobrevida comparativamente com esquemas baseados apenas em antraciclinas. A maioria (70%) recebeu regimes baseados em antraciclinas (86.5% FEC, 10.8% AC). Apenas 27.5% receberam esquema baseado em antraciclinas e taxanos, ainda que, inevitavelmente, os esquemas terapêuticos sofressem alterações durante o período estudado.

Mulheres <35 anos representam o subgrupo que parece ter o maior benefício da terapêutica endócrina combinada após quimioterapia adjuvante. (7) O tratamento hormonal efetuado em 83.3% das mulheres foi concordante com a elevada positividade dos recetores hormonais verificada. O uso do tamoxifeno prevaleceu (68.8%) sobre os IA (6.3%). Esta abordagem vai de encontro com o que era considerado tratamento padrão na mulher pré-menopáusia: tamoxifeno durante 5 anos com ou sem supressão da função ovárica (SFO). (34) Com a disseminação do tamoxifeno e quimioterapia como tratamentos adjuvantes comuns no cancro da mama em estadios precoces, o papel da SFO quer como complemento, quer como alternativa, tornou-se menos claro. A SFO pode ser conseguida com ooforectomia cirúrgica, ablação ovárica por radiação ou com tratamento médico com um agonista da GnRH. (35) Não obstante, poderá também ocorrer, reversível ou irreversivelmente, como efeito lateral da quimioterapia. (6, 34, 35) A resiliência da função ovárica à quimioterapia correlaciona-se com idades mais jovens, sendo que a supressão ovárica induzida pela quimioterapia é comum em mulheres na pré-menopausa mais velhas e está associada, paradoxalmente, com melhores *outcomes*. (36, 37) Verificamos que a SFO foi feita apenas em metade das doentes (25% cirurgicamente e 25% com agonistas GnRH). No entanto, recentemente, importantes estudos evidenciaram novas possibilidades terapêuticas na mulher na pré-menopausa, sobretudo quanto à duração da hormonoterapia adjuvante e ao papel da SFO e IA. Neste sentido, o estudo ATLAS (38) sugere que o prolongamento do tratamento com tamoxifeno para 10 anos confere uma redução na recorrência e mortalidade. Expectavelmente, este aumento associou-

se a maior ocorrência de efeitos laterais (embolia pulmonar e cancro do endométrio), ainda que esse risco seja menor em pré-menopáusicas.

Numa outra perspetiva, os resultados dos ensaios *Tamoxifen and EXemestane Trial* (TEXT) (39) e *Suppression of Ovarian Function Trial* (SOFT) (37) fornecem uma nova visão para melhor individualizar a terapêutica endócrina ao mostraram uma tendência nas mulheres ≤ 35 anos favorecendo a utilização de SFO mais IA (Exemestano), comparativamente com o uso de SFO e tamoxifeno. O uso isolado de IA é, no entanto, contraindicado em mulheres pré-menopáusicas, sendo apenas efetivo na sequência de SFO. (7, 35) Em situações de ambiguidade do estado da função ovárica, o tamoxifeno deve ser o tratamento de escolha. (35) Neste sentido, a ASCO atualizou recentemente a recomendação clínica de supressão ovárica em mulheres de alto risco com tumores RH positivos. (35) Não existe, contudo, evidência do papel da supressão ovárica no cancro da mama com RH negativos. (35) Igualmente, o painel do St Gallen 2015 considerou como fatores para inclusão da SFO: idade ≤ 35 anos, persistência de níveis de estrogénios pré-menopausicos após quimioterapia adjuvante ou envolvimento de ≥ 4 gânglios linfáticos axilares. (32)

Relativamente à sobrevida, em Portugal só a partir do início da década de 1990 se começou a verificar uma ligeira tendência para a diminuição da mortalidade nas mulheres com cancro da mama. (40) Esta tendência parece também ser refletida na mulher jovem. De acordo com as publicações do RORENO, a sobrevivência aos 5 anos dos casos diagnosticados na região Norte em mulheres 15-44 anos evoluiu de 83% (2000-2001) (41) para 92.3% (2007-2008). (42) Curiosamente, em doentes diagnosticados em 2007-2008, foi no grupo etário 15-44 anos que se verificou o maior índice de sobrevida aos 5 anos, o que conflitua com o pior prognóstico que é atribuído à mulher jovem na literatura. Infelizmente, os dados publicados pela RORENO não estratificam a faixa etária ≤ 35 anos, no entanto, a sobrevivência aos 5 anos de 87,7% no grupo de doentes analisado parece ajustar-se nesta perspetiva nacional, transparecendo a eficácia da sensibilização e da abordagem efetiva do cancro da mama em Portugal.

CONCLUSÃO

O cancro da mama em mulheres jovens é uma doença complexa que atinge a mulher no seu auge reprodutivo, de planeamento familiar e profissional. A raridade desta patologia nesta idade dificulta a execução de estudos esclarecedores, subsistindo algumas controvérsias em várias matérias.

Nesta pequena análise do cancro da mama na mulher ≤ 35 anos verificamos algumas das características de pior prognóstico que são atribuídas à mulher jovem, nomeadamente a elevada taxa de apresentação sintomática e elevadas taxas de metastização para os gânglios linfáticos. Ainda assim, a distribuição dos graus histológicos foi semelhante daquela que tem sido relatada no cancro da mama em geral e a positividade para os recetores hormonais foi francamente mais alta que a verificada nos vários estudos citados. Igualmente, a taxa de mortalidade e sobrevida obtidas não parecem refletir o pior prognóstico que é atribuído às mulheres mais jovens.

Naturalmente, a reduzida amostra obtida não se presta a conclusões mais esclarecedoras. Para além disso, a escassez de informação encontrada em muitos processos clínicos também não beneficia o esclarecimento desta matéria.

Não obstante, o reconhecimento desta patologia como uma entidade, que parece apresentar características distintas, tem encorajado o desenvolvimento recente de importantes estudos. Como resultado destas investigações, e consequente à necessidade de melhor esclarecer as incertezas que lhes estão subjacentes, surgiu a Conferência Internacional de Consenso para o Cancro da Mama em Mulher Jovem cuja primeira edição realizou-se em 2012 e da qual resultaram as primeiras recomendações internacionais (11) tendo também já ocorrido a 2ª edição em 2014. (7) A terceira edição está prevista ocorrer em Novembro de 2016.

REFERÊNCIAS

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr,2013>
2. Gabriel C, Domchek S. Breast cancer in young women. Breast Cancer Research. 2010;12(5):212.
3. de Deus Moura R, Carvalho F, Bacchi C. Breast cancer in very young women: Clinicopathological study of 149 patients ≤ 25 years old. Breast. 2015;24(461-467).
4. Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil - EPE, editor. Registo Oncológico Nacional 2010. Available from: http://www.roreno.com.pt/images/stories/pdfs/ro_nacional_2010.pdf2016.
5. Assi H, Khoury K, Dbouk H, Khalil L, Mouhieddine T, El Saghir N. Epidemiology and prognosis of breast cancer in young women. Journal of Thoracic Disease. 2013;5(Suppl 1):S2-S8.
6. Senkus E, Kyriakides S, Ohno O, Penault-Llorda F, Poortmans P, Rutgers E, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2015;26(5):8-30.
7. Burgmann M, Wuerstlein R. BCY 2 - Second Breast Cancer in Young Women Conference 4th-5th November 2014 Dublin, Ireland. Breast Care. 2015;10:55-7.
8. Cirqueria M, Moreira M, Soares L, Freitas-Júnior R. Subtipos Moleculares do Cancro da Mama. FEMINA. 2011;39(10):499-503.
9. Copson E, Eccles B, Maishman T, Gerty S, Santon L, Cutress R, et al. Prospective Observational Study of Breast Cancer Treatment Outcomes for UK Women Aged 18-40 Years at Diagnosis: The POSH Study. Journal of the National Cancer Institute. 2013;105(13):978-88.
10. Azim H, Partridge A. Biology of Breast Cancer in Young Women. Breast Cancer Research. 2014;16(4):427.

11. Partridge A, Pagani O, Abulkhair O, Aebi S, Amant F, Azim H, et al. First international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY1). *Breast*. 2014;23(3):209-20.
12. Crippa C, Hallal A, Dellagiustina A, Traebert E, Gondin G, Pereira C. Perfil Clínico e Epidemiológico do Câncer de Mama em Mulheres Jovens. *Arquivos Catarineneses de Medicina*. 2003;32(3):50-8.
13. An Y, Kim S, Kang B, Park C, Jung N, Kim J. Breast cancer in very young women (<30 years): Correlation of imaging features with clinicopathological features and immunohistochemical subtypes. *European Journal of Radiology*. 2015;84(10):1894-902.
14. Crowe J, Gordon N, Shenk R, Zollinger R, Brumberg D, Shuck J. Age does not predict breast cancer outcome. *Archives of Surgery*. 1994;129(5):483-8.
15. Rapiti E, Fioretta G, Verkooijen H, Vlastos G, Schäfer P, Sappino A, et al. Survival of young and older breast cancer patients in Geneva from 1990 to 2001. *European Journal of Cancer*. 2005;41(10):1446-52.
16. Carmichael A, Bates T. Obesity and breast cancer: a review of the literature. *Breast*. 2004;13(2):85-92.
17. Clavel-Chapelon F, Gerber M. Reproductive factors and breast cancer risk. Do they differ according to age at diagnosis? *Breast Cancer Research and Treatment*. 2002;72(2):107-15.
18. Maria R, Cristina P, Maria M. Urbanização e idade da menarca na população portuguesa: evolução secular (1880-90 a 1980). *Antropologia Portuguesa*. 1998;15.
19. Althuis M, Brogan D, Coates R, Daling J, Gammon M, Malone K, et al. Breast cancer among very young premenopausal women (United States). *Cancer Causes Control*. 2003;14(2):151-60.
20. Dutra M, Rezende M, de Andrade V, Soares F, Ribeiro M, de Paula E, et al. Immunophenotype and evolution of breast carcinomas: a comparison between very young and postmenopausal women. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*. 2009;31(2):54-60.
21. Lalloo F, Varley J, Moran A, Ellis D, O'dair L, Pharoah P, et al. BRCA1, BRCA2 and TP53 mutations in very early-onset breast cancer with associated risks to relatives. *European Journal of Cancer*. 2006;42(8):1143-50.

22. Liga Portuguesa Contra o Cancro. Programa de rastreio de cancro da mama 2016. Available from: <https://www.ligacontracancro.pt/servicos/detalhe/url/programa-de-rastreio-de-cancro-da-mama/>.
23. Purushotham A, Shamil E, Cariati M, Agbaje O, Muhidin A, Gillett C, et al. Age at diagnosis and distant metastasis in breast cancer - A surprising inverse relationship. *European Journal of Cancer*. 2014;50(10):1697-705.
24. McCarthy N. Metastasis: influencing bad behaviour. *Nature Reviews Cancer*. 2009;9(9):609.
25. Ministério da Saúde. Norma 051/2011 - Abordagem Imagiológica da Mama Feminina. In: Direção Geral de Saúde, editor. Available from: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0512011-de-27122011-jpg.aspx2011>.
26. Sotiriou C, Wirapati P, Loi S, Harris A, Fox S, Smeds J, et al. Gene expression profiling in breast cancer: understanding the molecular basis of histologic grade to improve prognosis. *Journal of the National Cancer Institute*. 2006;98(4):262-72.
27. Kothari A, Beechey-Newman N, D'Arrigo C, Hanby A, Ryder K, Hamed H, et al. Breast carcinoma in women age 25 years or less. *Cancer*. 2002;94(3):606-14.
28. Tang L, Jin X, Yang H, He M, Chang H, Shao Z, et al. Luminal B subtype: A key factor for the worse prognosis of young breast cancer patients in China. *BMC cancer*. 2015;15:201.
29. Zujewski J, Liu E. The 1998 St. Gallen's Consensus Conference: an assessment. *Journal of National Cancer Institute*. 1998;90(21):1587-9.
30. Zhou P, Recht A. Young age and outcome for women with early-stage invasive breast carcinoma. *Cancer*. 2004;101(6):1264-74.
31. Voogd A, Nielsen M, Peterse J, Blichert-Toft M, Bartelink H, Overgaard M, et al. Differences in risk factors for local and distant recurrence after breastconserving therapy or mastectomy for stage I and II breast cancer: pooled results of two large European randomized trials. *Journal of Clinical Oncology*. 2001;19(6):1688-97.
32. Gnant M, Thomssen C, Harbeck N. St. Gallen/Vienna 2015: A Brief Summary of the Consensus Discussion. *Breast Care*. 2015;10(2):124-30

33. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of longterm outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. . *Lancet*. 2012;379(9814):432–44.
34. Christinat A, Di Lascio S, Pagani O. Hormonal therapies in young breast cancer patients: when, what and for how long? *Journal of Thoracic Disease*. 2013;5(Suppl 1):S36–S46.
35. Burstein H, Lacchetti C, Anderson H, Buchholz T, Davidson N, Gelmon K, et al. Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Ovarian Supression. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(14):1689-701.
36. Pagani O, O'Neill A, Castiglione M, Gelber R, Goldhirsch A, Rudenstam C, et al. Prognostic impact of amenorrhoea after adjuvant chemotherapy in premenopausal breast cancer patientes with axillary node involvement: results of the International Breast Cancer Study Group (IBCSG) Trial VI. *European Journal of Cancer*. 1998;34(5):632-40.
37. Francis P, Regan M, Fleming G, Láng I, Ciruelos E, Bellet M, et al. Adjuvant Ovarian Supression in Premenopausal Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2014;372(5):436-46.
38. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet*. 2013;381(9869):805-16.
39. Pagani O, Regan M, Walley B, Fleming G, Colleoni M, Láng I, et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(2):107-18.
40. Bastos J, Barros H, Lunet N. Evolução da Mortalidade por Cancro da Mama em Portugal (1955-2002). *Acta Médica Portuguesa*. 2007;20:139-44.
41. RORENO, editor (2010). Análise de Sobrevivência, Principais Cancros da Região Norte, 2000/2001. Available from:
http://www.roreno.com.pt/images/stories/pdfs/roreno_sobrevivencia.pdf2010.

42. RORENO, editor (2014). Sobrevivência Global, Doentes Diagnosticados em 2007-2008, Região Norte. Available from:

http://www.roreno.com.pt/images/stories/pdfs/roreno_sobrev_07_08.pdf2014.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor Tomé Pereira pela sua disponibilidade e pela confiança que depositou em mim ao longo de todo o trabalho. Muito obrigado!

A todas as pessoas que, direta ou indiretamente, me ajudaram e sem as quais não seria possível a realização deste trabalho: ao serviço de Anatomia Patológica do HGSA e especialmente à técnica Marta Aguiar; ao arquivo do hospital; ao serviço de Informação e Gestão. O meu sincero agradecimento!

Finalmente, à minha família e aos meus amigos que sempre me apoiaram e motivaram ao longo de todo o meu percurso académico. Obrigado!